

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Teicoplanin AptaPharma 200 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný/infúzny roztok
Teicoplanin AptaPharma 400 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 200 mg teikoplanínu, čo zodpovedá najmenej 200 000 IU.
Po rekonštitúcii bude roztok obsahovať 200 mg teikoplanínu v 3,0 ml.

Každá injekčná liekovka obsahuje 400 mg teikoplanínu, čo zodpovedá najmenej 400 000 IU.
Po rekonštitúcii bude roztok obsahovať 400 mg teikoplanínu v 3,0 ml.

Pomocné látky so známym účinkom: sodík.

Každá injekčná liekovka Teicoplanin AptaPharma 200 mg prášok a rozpúšťadlo roztok obsahuje 10 mg sodíka.

Každá injekčná liekovka Teicoplanin AptaPharma 400 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný/infúzny roztok obsahuje 10 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný/infúzny roztok

Prášok na injekčný/infúzny roztok: špongiovitý, lyofilizovaný prášok bielo-slonovinovej farby.

Rozpúšťadlo: číra, bezfarebná kvapalina.

Rekonštituovaný roztok obsahujúci 200 mg teikoplanínu: svetlohnedastý, opaleskujúci roztok.

Rekonštituovaný roztok obsahujúci 400 mg teikoplanínu: hnedastý, opaleskujúci roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Teicoplanin AptaPharma je indikovaný dospelým a deťom od narodenia na parenterálnu liečbu nasledovných infekcií (pozri časti 4.2, 4.4. a 5.1):

- komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív,
- infekcie kostí a kĺbov,
- pneumónia získaná v nemocnici,
- pneumónia získaná v komunite,
- komplikované infekcie močových ciest,
- infekčná endokarditída,
- peritonitída spojená s kontinuálnou ambulantnou peritoneálnou dialýzou (continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD),
- bakteriémia vyskytujúca sa v spojení s ktoroukoľvek indikáciou uvedenou vyššie.

Teicoplanin AptaPharma je indikovaný aj ako alternatívna perorálna liečba pri hnačke a kolitíde súvisiacich s infekciou spôsobenou *Clostridium difficile*.

V prípade potreby sa má teikoplanín podávať v kombinácii s inými antibakteriálnymi liekmi. Je potrebné brať do úvahy oficiálne usmernenia týkajúce sa vhodného používania antibakteriálnych liekov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávkovanie a dĺžku liečby je potrebné upraviť v závislosti od typu a závažnosti základnej infekcie, klinickej odpovede pacienta a faktorov ako vek a funkcia obličiek pacienta.

Meranie sérových koncentrácií

Minimálne sérové koncentrácie teikoplanínu sa majú monitorovať v rovnovážnom stave po ukončení režimu počiatočného dávkovania, aby sa zaistilo dosiahnutie minimálnych sérových koncentrácií:

- pri väčšine grampozitívnych infekcií má byť minimálna hladina teikoplanínu najmenej 10 mg/l pri meraní vysokoúčinnou kvapalinovou chromatografiou (HPLC), alebo najmenej 15 mg/l pri meraní fluorescenčnou polarizačnou imunoanalýzou (FPIA).
- pri endokarditíde a iných ťažkých infekciách má byť minimálna koncentrácia teikoplanínu od 15 do 30 mg/l pri meraní metódou HPLC, alebo od 30 do 40 mg/l pri meraní metódou FPIA.

Počas udržiavacej liečby sa majú minimálne sérové koncentrácie teikoplanínu sledovať najmenej jedenkrát za týždeň, aby sa zaistili stabilné hodnoty koncentrácií teikoplanínu.

Dospelí a starší pacienti s normálnou funkciou obličiek

Indikácie	Počiatočná dávka		Udržiavacia dávka	
	Režim počiatočného dávkovania	Cieľové minimálne koncentrácie v treťom až piatom dni	Udržiavacia dávka	Cieľové minimálne koncentrácie počas udržiavacej liečby
- Komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív - Pneumónia - Komplikované infekcie močových ciest	6 mg/kg telesnej hmotnosti každých 12 hodín, 3 intravenózne alebo intramuskulárne podania	>15 mg/l ¹	6 mg/kg telesnej hmotnosti intravenózne alebo intramuskulárne jedenkrát denne	>15 mg/l ¹ jedenkrát za týždeň
- Infekcie kostí a kĺbov	12 mg/kg telesnej hmotnosti každých 12 hodín, 3 až 5 intravenózných podaní	>20 mg/l ¹	12 mg/kg telesnej hmotnosti intravenózne alebo intramuskulárne jedenkrát denne	>20 mg/l ¹
- Infekčná endokarditída	12 mg/kg telesnej hmotnosti každých 12 hodín, 3 až 5 intravenózných podaní	30-40 mg/l ¹	12 mg/kg telesnej hmotnosti intravenózne alebo intramuskulárne jedenkrát denne	>30 mg/l ¹

¹ Merané metódou FPIA

Dávka sa má upraviť podľa telesnej hmotnosti, nech je hmotnosť pacienta akákoľvek.

Dĺžka trvania liečby

O dĺžke trvania liečby sa má rozhodnúť podľa klinickej odpovede. Pri infekčnej endokarditíde sa zvyčajne za dostatočný čas považuje liečba v trvaní minimálne 21 dní. Liečba nemá presiahnuť obdobie 4 mesiacov.

Kombinovaná liečba

Teikoplanín má obmedzené spektrum antibakteriálneho účinku (grampozitívne). Teikoplanín sa nemá použiť ako monoterapia niektorých typov infekcií, pokiaľ nie je patogén určený a nie je dokázaná jeho citlivosť na teikoplanín, alebo nie je zrejmé, že liečba teikoplanínom by bola vhodná pre najpravdepodobnejší patogén (patogény).

Hnačka a kolitída súvisiace s infekciou spôsobenou *Clostridium difficile*

Odporúčaná dávka je 100 – 200 mg podávaná perorálne dvakrát za deň počas 7 až 14 dní.

Staršia populácia

Nevyžaduje sa úprava dávkovania, pokiaľ nie je prítomná porucha funkcie obličiek (pozri nižšie).

Dospelí a starší pacienti s poruchou funkcie obličiek

Úprava dávkovania sa nevyžaduje do štvrtého dňa liečby, kedy treba dávky upraviť tak, aby sa udržala minimálna sérová koncentrácia najmenej 10 mg/l meraná HPLC alebo najmenej 15 mg/l meraná FPIA metódou.

Po štvrtom dni liečby:

- mierna a stredne závažná renálna insuficiencia (klírens kreatinínu od 30 do 80 ml/min): udržiavaciu dávku treba znížiť na polovicu buď podaním dávky každý druhý deň, alebo podaním polovice tejto dávky jedenkrát denne.
- závažná renálna insuficiencia (klírens kreatinínu menej ako 30 ml/min) a hemodialyzovaní pacienti: dávku treba znížiť na jednu tretinu zvyčajnej dávky buď podaním počiatočnej jednotlivé dávky každý tretí deň, alebo podaním jednej tretiny tejto dávky jedenkrát denne.

Teikoplanín sa nedá odstrániť hemodialýzou.

Pacienti s kontinuálnou ambulantnou peritoneálnou dialýzou (CAPD)

Po podaní jednorazovej intravenózne počiatočnej dávky 6 mg/kg telesnej hmotnosti sa prvý týždeň podáva 20 mg/l vo vaku s dialyzačným roztokom, druhý týždeň 20 mg/l v rôznych vakoch a tretí týždeň 20 mg/l vo vaku podávanom cez noc.

Pediatrická populácia

Odporúčania pre dávkovanie sú rovnaké u dospelých a detí starších ako 12 rokov.

Novorodenci a dojčatá vo veku do 2 mesiacov:

Počiatočná dávka

Jednorazová dávka 16 mg/kg telesnej hmotnosti sa podáva intravenóznou infúziou prvý deň.

Udržiavacia dávka

Jednorazová dávka 8 mg/kg telesnej hmotnosti sa podáva intravenóznou infúziou jedenkrát denne.

Deti (vo veku od 2 mesiacov do 12 rokov):

Počiatočná dávka

Jednorazová dávka 10 mg/kg telesnej hmotnosti sa podáva intravenózne každých 12 hodín, podanie sa opakuje trikrát.

Udržiavacia dávka

Jednorazová dávka 6-10 mg/kg telesnej hmotnosti sa podáva intravenózne jedenkrát denne.

Spôsob podávania

Teikoplanín sa podáva intravenózne alebo intramuskulárne. Intravenózna injekcia sa môže podať buď ako bolusová injekcia v priebehu 3 až 5 minút, alebo ako 30-minútová infúzia. U novorodencov sa má použiť ako spôsob podania iba infúzia.

Pri hnačke a kolitíde spojenj s infekciou spôsobenou *Clostridium difficile*, sa má použiť perorálny spôsob

podania.

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na teikoplanín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Teikoplanín sa nemá podávať intraventrikulárne.

Reakcie z precitlivosti

Pri teikoplaníne boli hlásené prípady vážnych, život ohrozujúcich reakcií z precitlivosti, vrátane fatálnych prípadov (napr. anafylaktický šok). Ak sa vyskytne alergická reakcia na teikoplanín, je potrebné okamžite prerušiť liečbu a začať s vhodnými mimoriadnymi opatreniami.

Teikoplanín sa musí podávať opatrne pacientom, u ktorých sa vie o precitlivosti na vankomycín, keďže existuje riziko skríženej precitlivosti, vrátane fatálneho anafylaktického šoku.

Predchádzajúca anamnéza „syndrómu červeného človeka“ (*red man syndrome*) pri vankomycíne nie je kontraindikáciou na použitie teikoplanínu.

Reakcie súvisiace s infúziou

V zriedkavých prípadoch (dokonca pri prvej dávke) sa pozoroval syndróm červeného človeka (ide o komplex príznakov ako je pruritus, urtikária, erytém, angioneurotický edém, tachykardia, hypotenzia, dyspnoe). Zastavenie alebo spomalenie infúzie môže viesť k ústupu týchto reakcií. Reakcie súvisiace s infúziou sa dajú obmedziť, ak sa denná dávka nepodáva formou bolusovej injekcie, ale formou infúzie počas 30 minút.

Závažné kožné nežiaduce reakcie

Pri použití teikoplanínu sa pozorovali závažne kožné reakcie (SCAR, severe cutaneous adverse reactions) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN, toxic epidermal necrolysis) a liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo fatálne (pozri časť 4.8). Pri použití teikoplanínu sa hlásila aj akútna generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP, acute generalized exanthematous pustulosis) (pozri časť 4.8). Pri predpisovaní lieku majú byť pacienti poučení o prejavoch a symptómoch závažných kožných reakcií (napr. progresívna kožná vyrážka často s pl'uzgiermi alebo léziami slizníc alebo pustulóznou vyrážkou, alebo akýkoľvek iný prejav kožnej hypersenzitivity) a majú byť dôsledne monitorovaní. Ak sa objavia príznaky alebo prejavy naznačujúce závažné kožné reakcie, liečba teikoplanínom sa má ukončiť a má sa zvážiť alternatívna liečba.

Spektrum antibakteriálneho účinku

Teikoplanín má obmedzené spektrum antibakteriálneho účinku (grampozitívne). Teikoplanín sa nemá použiť ako monoterapia niektorých typov infekcií, pokiaľ nie je patogén určený a nie je dokázaná jeho citlivosť na teikoplanín, alebo nie je zrejmé, že liečba teikoplanínom by bola vhodná pre najpravdepodobnejší patogén (patogény).

Pri racionálnom používaní teikoplanínu sa má brať do úvahy spektrum antibakteriálneho účinku, bezpečnostný profil a vhodnosť použitia štandardnej antibakteriálnej liečby pri liečbe každého pacienta individuálne. Na základe tohto prístupu sa očakáva, že vo väčšine prípadov sa teikoplanín použije na liečbu ťažkých infekcií u pacientov, u ktorých sa štandardná antibakteriálna liečba považuje za nevyhovujúcu.

Trombocytopenia

Pri liečbe teikoplanínom bola zaznamenaná trombocytopenia (pozri časť 4.8). Počas liečby sa odporúča vykonávať pravidelné hematologické vyšetrenia, vrátane kompletného krvného obrazu.

Nefrotoxicita

U pacientov liečených teikoplanínom bola hlásená nefrotoxicita a zlyhanie obličiek (pozri časť 4.8). Je

potrebné pozorne sledovať stav pacientov s renálnou insuficienciou, liečených režimom s vysokou počiatočnou dávkou teikoplanínu a tých, ktorým sa podáva teikoplanín súbežne alebo následne po liečbe s liekmi, ktorých nefrotoxický potenciál je známy (napr. aminoglykozidy, kolistín, amfotericín B, cyklosporín a cisplatina) a majú podstúpiť vyšetrenia sluchu (pozri časť „Ototoxicita“ nižšie).

Keďže teikoplanín sa vylučuje prevažne obličkami, pacientom s poruchou funkcie obličiek je potrebné upraviť dávky teikoplanínu (pozri časť 4.2).

Ototoxicita

Rovnako ako pri liečbe inými glykopeptidmi, aj pri liečbe teikoplanínom sa zaznamenala ototoxicita (hluchota a tinitus) (pozri časť 4.8). Stav pacientov, u ktorých sa počas liečby teikoplanínom vyvinú prejavy a príznaky poškodenia sluchu alebo porúch vnútorného ucha, musí byť starostlivo posúdený a sledovaný, a to obzvlášť u pacientov s dlhodobou liečbou a u pacientov s renálnou insuficienciou.

Pacienti dostávajúci teikoplanín súbežne alebo následne po liečbe s liekmi, so známym nefrotoxickým a/alebo neurotoxickým/ototoxickým potenciálom (napr. aminoglykozidy, kolistín, amfotericín B, cyklosporín, cisplatina, furosemid a kyselina etakrynová), musia byť pozorne sledovaní, pričom je potrebné posúdiť prínos teikoplanínu, ak dochádza k zhoršeniu sluchu.

Osobitné preventívne opatrenia je potrebné prijať pri podávaní teikoplanínu pacientom, ktorí potrebujú súbežnú liečbu ototoxickými a/alebo nefrotoxickými liekmi, u ktorých sa odporúča vykonávať pravidelné hematologické vyšetrenia a vyšetrenia funkcie pečene a obličiek.

Superinfekcie

Podobne ako užívanie iných antibiotík, aj užívanie teikoplanínu, obzvlášť dlhodobé, môže viesť k premnoženiu organizmov, ktoré nie sú citlivé na teikoplanín. Ak sa počas liečby objaví superinfekcia, je potrebné prijať vhodné opatrenia.

Teicoplanin AptaPharma 200 mg a 400 mg:

Tento liek obsahuje 10 mg (0,43 mmol) sodíka v injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,5 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Špecifické interakčné štúdie sa neuskutočnili.

Teikoplanín a roztoky aminoglykozidov sú inkompatibilné a nesmú sa miešať pri príprave injekcie. Sú však kompatibilné v dialyzačnom roztoku a môžu sa bez obmedzenia používať na liečbu peritonitídy súvisiacej s kontinuálnou ambulantnou peritoneálnou dialýzou (CAPD).

Teikoplanín je potrebné podávať opatrne pri súbežnom alebo následnom používaní iných potenciálne nefrotoxických a/alebo neurotoxických/ototoxických liekov, ako sú napr. aminoglykozidy, kolistín, amfotericín B, cyklosporín, cisplatina, furosemid a kyselina etakrynová (pozri časť 4.4 „Nefrotoxická“ a „Ototoxicita“). Synergická toxicita spôsobená kombináciou s teikoplanínom sa však nedokázala.

V klinických štúdiách sa teikoplanín podával mnohým pacientom, ktorí už užívali rôzne lieky, vrátane iných antibiotík, antihypertenzív, anestetík, liekov na srdce a antidiabetík, pričom sa nepotvrdili nežiaduce interakcie.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití teikoplanínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri vysokých dávkach (pozri časť 5.3): u potkanov sa pozoroval zvýšený výskyt narodenia mŕtveho plodu a neonatálnej úmrtnosti. Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe. Z týchto dôvodov sa nemá teikoplanín používať počas gravidity, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné. Nedá sa vylúčiť možné poškodenie vnútorného ucha a poškodenie obličiek plodu (pozri časť 4.4).

Dojčenie

Nie je známe, či sa teikoplanín vylučuje do ľudského mlieka. Nie sú k dispozícii informácie o vylučovaní teikoplanínu do mlieka u zvierat. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu teikoplanínom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Reprodukčné štúdie na zvieratách nepreukázali zhoršenie fertility.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Teicoplanin AptaPharma má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Teikoplanín môže spôsobiť závraty a bolesť hlavy, čo môže ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti, u ktorých sa vyskytnú tieto nežiaduce účinky, nesmú viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Tabuľkový prehľad nežiaducich účinkov

V tabuľke nižšie sú uvedené všetky nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli s incidenciou vyššou ako pri placebe a u viac ako u jedného pacienta podľa nasledujúcej konvencie:

veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (nedá sa stanoviť z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)	Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)	Neznáme (nedá sa stanoviť z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy			absces		superinfekcia (premnoženie necitlivých organizmov)
Poruchy krvi a lymfatického systému		leukopénia, trombocytopénia, eozinofília			agranulocytóza, neutropénia, pancytopénia
Poruchy imunitného systému		anafylaktická reakcia (anafylaxia) (pozri časť 4.4)			lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS), anafylaktický šok (pozri časť 4.4)
Poruchy nervového systému		závraty, bolesť hlavy			záchvaty

Poruchy ucha a labyrintu		hluchota, strácanie sluchu (pozri časť 4.4), tinitus, vestibulárne poruchy			
Poruchy ciev		flebitída			tromboflebitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		bronchospazmus			
Poruchy gastrointestinálneho traktu		hnačka, vracanie, nauzea			
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka, erytém, pruritus		syndróm červeného človeka (napr. začervenanie hornej časti tela) (pozri časť 4.4).		toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, akútna generalizovaná exantémová pustulóza, multiformný erytém, angioedém, exfoliatívna dermatitída, urtikária (pozri časť 4.4)
Poruchy obličiek a močových ciest		zvýšenie kreatinínu v krvi			zlyhávanie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) (pozri nižšie popis vybraných nežiaducich reakcií)*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	bolesť, horúčka				absces v mieste podania injekcie, zimnica (triaška)
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšenie transamináz (prechodná abnormalita transamináz), zvýšenie alkalickej fosfatázy v krvi (prechodná abnormalita alkalickej fosfatázy)			

Popis vybraných nežiaducich reakcií

*Na základe údajov z literatúry je odhadovaná miera nefrotoxicity u pacientov, ktorým sa podáva režim s nízkou počiatočnou dávkou v priemere 6 mg/kg dvakrát denne, s následnou udržiavacou dávkou v priemere 6 mg/kg jedenkrát denne, približne 2 %.

V observačnej postregistračnej štúdiu bezpečnosti, do ktorej bolo zaradených 300 pacientov s priemerným vekom 63 rokov (liečených na infekcie kostí a kĺbov, endokarditídu alebo iné závažné infekcie), ktorým sa podával režim s vysokou počiatočnou dávkou 12 mg/kg dvakrát denne (medián 5 počiatočných dávok) s následnou udržiavacou dávkou 12 mg/kg jedenkrát denne, bola pozorovaná miera preukázanej nefrotoxicity počas prvých 10 dní 11 % (95 % CI = [7,4 %; 15,5 %]). Kumulatívna miera nefrotoxicity od začiatku liečby do 60 dní po poslednej dávke bola 20,6 % (95 % CI = [16,0 %; 25,8 %]). U pacientov, ktorým sa podalo viac než 5 vysokých počiatočných dávok 12 mg/kg dvakrát denne, nasledovaných udržiavacou dávkou 12 mg/kg jedenkrát denne, bola pozorovaná kumulatívna miera nefrotoxicity od začiatku liečby do 60 dní po poslednom podaní 27 % (95 % CI = [20,7 %; 35,3 %]) (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Boli hlásené prípady neúmyselného podania nadmerných dávok pediatrickým pacientom. V jednom prípade bola pozorovaná agitácia po intravenóznom podaní dávky 400 mg (95 mg/kg) dvadsaťdeväť dňovému novorodencovi.

Liečba

Liečba predávkovania teikoplanínom je symptomatická.

Teikoplanín sa nedá odstrániť hemodialýzou a peritoneálnou dialýzou sa odstraňuje len pomaly.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibiotiká na systémové použitie, iné antibakteriálne liečivá, glykopeptidové antibiotiká, ATC kód: J01XA02

Mechanizmus účinku

Teikoplanín inhibuje rast citlivých organizmov narušením biosyntézy bunkovej steny v mieste, ktoré je odlišné od miesta pôsobenia betalaktámov. Syntéza peptidoglykánov sa blokuje špecifickou väzbou na zvyšky D-alanyl-D-alanínu.

Mechanizmus rezistencie

Rezistencia na teikoplanín je založená na týchto mechanizmoch:

- Zmena cieľovej štruktúry: táto forma rezistencie sa vyskytuje obzvlášť u *Enterococcus faecium*. Táto zmena je spôsobená nahradením koncovej skupiny D-alanín-D-alanín aminokyselinového reťazca v prekurzore mureínu skupinou D-Ala-D-laktát, čo má za následok zníženie afinity pre vankomycín. Enzýmy zodpovedné za rezistenciu sú novo syntetizovaná D-laktátdehydrogenáza alebo ligáza.
- Znížená citlivosť alebo rezistencia stafylokokov na teikoplanín je založená na nadprodukcii mureínového prekurzoru, na ktorý sa teikoplanín viaže.

Môže sa vyskytnúť skrižená rezistencia medzi teikoplanínom a vankomycínom. Mnohé enterokoky rezistentné na vankomycín sú citlivé na teikoplanín (Van-B fenotyp).

Hraničné hodnoty citlivosti

Nasledujúca tabuľka obsahuje hraničné hodnoty minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC), podľa Európskeho výboru pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST), verzia 11.0 z 1. januára 2021:

Mikroorganizmus	Citlivé	Rezistentné
<i>Staphylococcus aureus</i> ^a	≤2 mg/l	>2 mg/l
Koaguláza-negatívne stafylokoky ^a	≤4 mg/l	>4 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus</i> skupiny A, B, C, G ^a	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^a	≤2 mg/l	>2 mg/l
Skupina viridujúcich streptokokov ^a	≤2 mg/l	>2 mg/l
Grampozitívne anaeróby okrem <i>Clostridium difficile</i>	IE	IE
PK/PD (druhovo nesúvisiace) hraničné hodnoty	IE	IE

^a Necitlivé izoláty sú zriedkavé alebo ešte neboli zaznamenané. Identifikácia a výsledky testu antimikrobiálnej citlivosti akýchkoľvek takýchto izolátov sa musí potvrdiť a izolát sa musí zaslať do referenčného laboratória.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Antimikrobiálne účinky závisia hlavne od dĺžky času, počas ktorej je hladina liečiva vyššia ako minimálna inhibičná koncentrácia (MIC) patogénu.

Citlivosť

Prevalencia rezistencie sa môže pri vybraných druhoch geograficky a časovo líšiť, preto je potrebné získať lokálne informácie o rezistencii, a to najmä pri liečbe ťažkých infekcií. V prípade sporného prínosu lieku pri niektorých typoch infekcie z dôvodu lokálnej prevalencie rezistencie, je potrebné poradiť sa s odborníkom.

<p>Zvyčajne citlivé druhy</p> <p>Aeróbne grampozitívne baktérie <i>Corynebacterium jeikeium</i>^a <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (vrátane kmeňov rezistentných na meticilín) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>Equisimilis</i>^a (Skupina C & G streptokokov) <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> Skupina viridujúcich streptokokov^{a b}</p> <p>Anaeróbne grampozitívne baktérie <i>Clostridium difficile</i>^a <i>Peptostreptococcus</i> spp.^a</p>
<p>Druhy, pri ktorých môže byť problémom získaná rezistencia</p> <p>Aeróbne grampozitívne baktérie <i>Enterococcus faecium</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Staphylococcus hominis</i></p>
<p>Prirodzene rezistentné baktérie Všetky gramnegatívne baktérie</p> <p>Iné baktérie <i>Chlamydia</i> spp. <i>Chlamydophila</i> spp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma</i> spp.</p>

^a V čase uverejnenia tabuliek neboli k dispozícii aktuálne údaje. Základná literatúra, štandardné publikácie a odporúčania pre liečbu predpokladajú citlivosť.

^b Spoločný názov pre heterogénnu skupinu streptokokových druhov. Miera rezistencie sa môže líšiť podľa konkrétneho druhu streptokokov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Teikoplanín sa podáva parenterálnou cestou (intravenózne alebo intramuskulárne). Po intramuskulárnom podaní je biologická dostupnosť teikoplanínu (v porovnaní s intravenóznym podaním) takmer úplná (90 %). Po šiestich intramuskulárnych podaniach dávky 200 mg, raz za deň, sa priemerná (SD, štandardná odchýlka) maximálna koncentrácia teikoplanínu (C_{max}) blíži k 12,1 (0,9) mg/l a dosiahne sa 2 hodiny po podaní.

Po intravenóznom podaní počiatkovej dávky 6 mg/kg každých 12 hodín pri 3 až 5 podaniach, sa hodnoty C_{max} pohybujú v rozpätí od 60 do 70 mg/l a hodnota C_{min} je zvyčajne nad 10 mg/l. Po intravenóznom podaní počiatkovej dávky 12 mg/kg každých 12 hodín pri troch podaniach, sú odhadované priemerné hodnoty C_{max} približne 100 mg/l a C_{min} približne 20 mg/l.

Po podaní udržiavacej dávky 6 mg/kg jedenkrát denne sú hodnoty C_{max} približne 70 mg/l a C_{min} približne 15 mg/l. Po podaní udržiavacej dávky 12 mg/kg jedenkrát denne sa hodnoty C_{min} pohybujú v rozmedzí od 18 do 30 mg/l.

Pri perorálnom podaní sa teikoplanín neabsorbuje z gastrointestinálneho traktu. Pri perorálnom podaní jednorazovej dávky 250 až 500 mg zdravému človeku sa teikoplanín nedá detegovať v sére alebo v moči, objaví sa iba v stolici (približne 45 % podanej dávky) vo forme nezmeneného liečiva.

Distribúcia

Väzba na ľudské sérové proteíny sa pohybuje v rozmedzí od 87,6 do 90,8 % bez akejkoľvek zmeny v závislosti od koncentrácií teikoplanínu. Teikoplanín sa viaže hlavne na ľudský sérový albumín. Teikoplanín sa nedistribuuje do červených krviniek.

Distribučný objem v rovnovážnom stave (V_{ss}) sa pohybuje v rozmedzí od 0,7 do 1,4 l/kg. Najvyššie hodnoty (V_{ss}) sa pozorovali v najnovších štúdiách, v ktorých čas odberu vzoriek bol viac ako 8 dní.

Teikoplanín sa distribuuje hlavne do pľúc, myokardu a kostného tkaniva v pomere tkanivo/sérum vyššom ako 1. V tekutine pľuzgiera, synoviálnej tekutine a peritoneálnej tekutine bol pomer medzi tkanivom a sérom v rozmedzí od 0,5 do 1. Eliminácia teikoplanínu z peritoneálnej tekutiny prebieha rovnakou rýchlosťou ako zo séra. V pleurálnej tekutine a podkožnom tukovom tkanive sa pohybuje pomer tkanivo/sérum medzi 0,2 a 0,5. Teikoplanín nepreniká do cerebrospinálneho moku (CSF, cerebrospinal fluid) ľahko.

Biotransformácia

Teikoplanín v nezmernej forme tvorí hlavnú zložku zistenú v plazme a moči, čo poukazuje na jeho minimálnu metabolizáciu. Pravdepodobne hydroxyláciou sa tvoria dva metabolity, ktoré predstavujú 2 až 3 % podanej dávky.

Eliminácia

Nezmenený teikoplanín sa vylučuje hlavne močom (80 % v priebehu 16 dní), zatiaľ čo 2,7 % podanej dávky sa žlčou vylúči do stolice v priebehu 8 dní po podaní. Podľa najnovších štúdií, v ktorých je čas odberu vzoriek 8 až 35 dní, eliminačný polčas teikoplanínu sa pohybuje v rozmedzí 100 až 170 hodín. Teikoplanín má nízky celkový klírens v rozmedzí od 10 do 14 ml/h/kg a renálny klírens v rozmedzí od 8 do 12 ml/h/kg, čo ukazuje, že teikoplanín sa vylučuje prevažne renálnou cestou.

Linearita

Teikoplanín vykazuje lineárnu farmakokinetiku pri dávkach od 2 do 25 mg/kg.

Osobitné populácie

- *Porucha funkcie obličiek:*

Keďže teikoplanín sa vylučuje renálnou cestou, eliminácia teikoplanínu sa znižuje v závislosti od stupňa poruchy funkcie obličiek. Celkový a renálny klírens teikoplanínu závisí od klírnsu kreatinínu.

- *Starší pacienti:*

U starších osôb je farmakokinetika teikoplanínu modifikovaná iba v prípade poruchy funkcie obličiek.

- *Pediatrická populácia*

V porovnaní s dospelou populáciou sa pozoroval vyšší celkový klírens (15,8 ml/h/kg u novorodencov; 14,8 ml/h/kg u detí s vekovým priemerom 8 rokov) a kratší eliminačný polčas (40 hodín u novorodencov, 58 hodín u osemročných detí).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Po opakovanom parenterálnom podávaní potkanom a psom sa pozorovali reverzibilné a od dávky závislé účinky na obličky. Štúdie zamerané na zistenie potenciálu vyvolať ototoxicitu u morčiat ukazujú, že môže dôjsť k ľahkej poruche kochleárnej a vestibulárnej funkcie bez morfológického poškodenia.

Subkutánne podávanie dávok teikoplanínu až do 40 mg/kg/deň nemalo účinkov na fertilitu samcov a samíc potkanov. V štúdiách embryofetálneho vývoja sa nepozorovali žiadne malformácie po subkutánnom podávaní dávok až 200 mg/kg/deň u potkanov a intramuskulárnom podávaní dávok až 15 mg/kg/deň u králikov. U potkanov bol však zvýšený výskyt prípadov narodenia mŕtveho plodu pri dávkach 100 mg/kg/deň a vyšších a prípady úmrtnosti novonarodených potkanov pri dávkach 200 mg/kg/deň. Tento účinok nebol hlásený pri dávkach 50 mg/kg/deň. Perinatálne a postnatálne štúdie u potkanov nepreukázali žiadne účinky na fertilitu generácie F1, alebo na prežitie a vývoj generácie F2, po subkutánnom podávaní až 40 mg/kg/deň.

Teikoplanín nepreukázal žiadny potenciál vyvolať antigenicitu (u myši, morských prasiat alebo u králikov), genotoxicitu ani lokálnu dráždivosť.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok na injekčný/infúzny roztok

chlorid sodný
hydroxid sodný (E524) (na úpravu pH)

Rozpúšťadlo:

voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Teikoplanín a aminoglykozidy sú inkompatibilné, keď sa miešajú priamo, a nesmú sa miešať pred podaním injekcie.

Ak sa teikoplanín podáva v rámci kombinovanej liečby súbežne s inými antibiotikami, lieky sa musia podávať oddelene.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedených v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti prášku v pôvodnom balení:

3 roky

Čas použiteľnosti rekonštituovaného roztoku:

Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného roztoku pripraveného na použitie podľa odporúčaní bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote od 2 do 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa liek nepoužije ihneď, za dĺžku a podmienky uchovávania pripraveného lieku pred jeho použitím zodpovedá používateľ, a za normálnych okolností nemajú

presiahnuť 24 hodín pri teplote od 2 do 8 °C.

Čas použiteľnosti zriedeného lieku:

Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného roztoku pripraveného podľa odporúčani bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote od 2 do 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa liek nepoužije ihneď, za dĺžku a podmienky uchovávania pripraveného lieku pred jeho použitím zodpovedá používateľ, a za normálnych okolností nemajú presiahnuť 24 hodín pri teplote od 2 do 8 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Prášok v pôvodnom balení:

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcií/riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Primárne balenie:

Mrazom vysušený liek je balený v:

Teicoplanin AptaPharma 200 mg

10 ml injekčná liekovka zo skla typu I uzavretá šedou brómbutylovou gumenou zátkou typu I a modrým odtrhávacím tesnením zloženým z hliníkového viečka a polypropylénového disku.

Súčasťou balenia je rozpúšťadlo s objemom 3,2 ml vody na injekcie, baleným v ampulke z bezfarebného skla typu I.

Teicoplanin AptaPharma 400 mg

20 ml injekčná liekovka zo skla typu I uzavretá šedou brómbutylovou gumenou zátkou typu I a červeným odtrhávacím tesnením zloženým z hliníkového viečka a polypropylénového disku.

Súčasťou balenia je rozpúšťadlo s objemom 3,2 ml vody na injekcie, baleným v ampulke z bezfarebného skla typu I.

Veľkosti balení:

- 1 injekčná liekovka s práškom + 1 ampulka s rozpúšťadlom v škatuľke.
- 10 x (1 injekčná liekovka s práškom + 1 ampulka s rozpúšťadlom) v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Tento liek je určený len na jednorazové použitie.

Príprava rekonštituovaného roztoku:

- Pomaly aplikujte celý obsah dodaného rozpúšťadla do injekčnej liekovky s práškom.
 - Opatrne rolujte injekčnú liekovku medzi dlaňami, až kým sa prášok úplne nerozpustí. Ak sa roztok spení, nechajte ho stáť približne 15 minút. Môže sa použiť iba číry a hnedastý roztok.

Rekonštituované roztoky budú obsahovať 200 mg teikoplanínu v 3 ml alebo 400 mg v 3 ml.

Výsledný roztok je izotonický s plazmou a má pH 7,2-7,8.

Nominálny obsah teikoplanínu v injekčnej liekovke	200 mg	400 mg
Objem injekčnej liekovky s práškom	10 ml	20 ml

Objem odobrateľný z ampulky s rozpúšťadlom na rekonštitúciu	3,14 ml	3,14 ml
Objem obsahujúci nominálnu dávku teicoplanínu (odobraný 5 ml striekačkou a ihlou 23 G)	3,0 ml	3,0 ml

Rekonštituovaný roztok sa môže injikovať priamo alebo sa môže ďalej zriediť, alebo sa môže podávať perorálne.

Príprava zriedeného roztoku pred podaním infúzie:

Teicoplanin AptaPharma sa môže podávať v týchto roztokoch na infúziu:

- 9 mg/ml (0,9 %) roztok chloridu sodného
- Ringerov roztok
- Ringerov roztok s laktátom
- 50 mg/ml (5%) injekčný roztok glukózy
- 100 mg/ml (10%) injekčný roztok glukózy
- 1,8 mg/ml (0,18%) roztok chloridu sodného a 40 mg/ml (4%) roztok glukózy
- 4,5 mg/ml (0,45%) roztok chloridu sodného a 50 mg/ml (5%) roztok glukózy
- roztok na peritoneálnu dialýzu obsahujúci 13.6 mg/ml (1,36%) alebo 38.6 mg/ml (3,86%) roztok glukózy.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likozarjeva ulica 6
1000 Ljubljana
Slovinsko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

Teicoplanin AptaPharma 200 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný/infúzny roztok: 15/0045/23-S
Teicoplanin AptaPharma 400 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný/infúzny roztok: 15/0046/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 2. marca 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2023